

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDA SALA DE PAULA GODOY

**CRISE BLÁSTICA NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

CURITIBA

2016

FERNANDA SALA DE PAULA GODOY

## **CRISE BLÁSTICA NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Artigo apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr<sup>o</sup> Leticia Bonancio Cerqueira

Co-orientador: Prof. Dr<sup>o</sup> Railson Henneberg

**CURITIBA**

**2016**

## RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença clonal relacionada com uma anomalia genética adquirida caracterizada pela presença do cromossomo *Philadelphia* (Ph), que corresponde à translocação entre o braço longo do cromossomo 9 e o braço longo do cromossomo 22. A translocação resulta na expressão da proteína de fusão BCR-ABL, com atividade enzimática tirosina quinase, responsável pelo descontrole da divisão celular. A LMC pode apresentar 3 fases: a fase crônica, a fase acelerada e a crise blástica, que representa o quadro mais grave da doença. O diagnóstico da crise blástica pode ser realizado pelo hemograma, em que se observam a presença de blastos acima de 20%, basofilia intensa representando 20 a 80% dos leucócitos, anemia intensa associada a poiquilocitose, anisocitose, policromatofilia e trombocitopenia ou trombocitose proeminente. Além do hemograma, exames complementares como, o mielograma, a biópsia da medula óssea e a pesquisa das alterações genéticas, juntamente com os sintomas clínicos, podem auxiliar a elucidação da evolução da doença. A fase blástica ou crise blástica está relacionada com surgimento de outras anomalias cromossômicas, como a duplicação do cromossomo Ph, a trissomia do 8, o isocromossomo 17q ou mutações do gene p53, as quais podem ser observadas na citogenética antes mesmo do paciente apresentar os sintomas compatíveis desta fase. O quadro tem uma evolução rápida e sem resposta aos tratamentos, sendo uma das maiores causas de morte em pacientes com LMC. Desta forma, o estudo adicional citogenético, quando realizado precocemente, pode auxiliar no prognóstico e no tratamento dos pacientes com LMC que evoluem para a crise blástica. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica da LMC, com enfoque na avaliação das características clínicas e laboratoriais de pacientes que evoluíram para crise blástica.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica, crise blástica, hemograma.

## **ABSTRACT**

The Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a related clonal disease with a genetic anomaly acquired, being the presence of a Philadelphia chromosome (Ph) characterized by a translocation between the long arm of chromosome 9 and the long arm of chromosome 22, which results the expression of BCR-ABL fusion protein with tyrosine kinase enzymatic activity responsible for the uncontrolled cell division. CML may have three phases: chronic phase, accelerated and blast crisis. The diagnosis is made by blood count along with clinical symptoms, which are observed the presence of blasts above 20%, intense basophilia representing 20-80% of white blood cells, may appear to hipossegmentação (Pelger Huet), severe anemia associated with poikilocytosis, anisocytosis polychromatophilia and may have thrombocytopenia or prominent thrombocytosis. In addition to the blood test, other tests as the myelogram, a bone marrow biopsy and search for genetic changes, along with the clinical symptoms, may help to elucidate the evolution of the disease. The blast phase or blast crisis is related to the emergence of other chromosomal abnormalities, as well as duplication of chromosome Ph +, trisomy 8, isochromosome 17q, p53 gene mutations, which can be observed in cytogenetic even before the patient experiences symptoms compatible with blast crisis. The blastic phase constitutes a severe being a major cause of death in patients with CML rapidly evolving and unresponsive to treatment. Thus, the additional cytogenetic study of patients with CML, with respect to other chromosomal abnormalities, can improve the care of these patients compared with blast crisis. In this way, the aim of this study was to provide a bibliographic review of CML, focusing on evaluation of clinical and laboratory characteristics of patients who progressed to blast crisis.

Keywords: chronic myelogenous leukemia. blast crisis. CBC.

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	8
2.1	OBJETIVO GERAL .....	8
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	8
3	<b>MÉTODOS</b> .....	9
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	10
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA CRISE BLÁSTICA NA LMC .	10
4.1.1	ASPECTOS CLÍNICOS.....	10
4.1.2	ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ADICIONAIS NA CRISE BLÁSTICA.....	11
4.1.3	PERFIL LABORATORIAL DA CRISE BLÁSTICA .....	13
5	<b>CONCLUSÃO</b> .....	15
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	16

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) foi a primeira neoplasia relacionada com uma anomalia genética adquirida. A doença é caracterizada pela presença do cromossomo *Philadelphia* (Ph), o qual foi descrito em 1960 e recebeu este nome em homenagem a cidade em que foi descoberto. O cromossomo Ph é resultado da translocação entre o braço longo do cromossomo 9 e o braço longo do cromossomo 22 (BAIN, 2003; FUNKE et al., 2010). Em 1983, foi demonstrado que esta translocação justapõe a região BCR (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22, ao gene ABL (*abelson oncogene*) localizado no cromossomo 9, resultando em um gene híbrido o BCR-ABL, o qual produz um oncogene, uma proteína de 210 KD com atividade de tirosina quinase, que regula o crescimento celular. Esta proteína é responsável pelo descontrole da divisão celular e pela evolução da neoplasia (FUNKE et al., 2010; SILVA, HASHIMOTO; ALVES, 2009).

A LMC em geral pode apresentar três fases: a fase crônica, a fase acelerada e a crise blástica. O diagnóstico da doença geralmente é realizado na fase crônica em 85% dos pacientes, em hemogramas de rotina realizados em situações clínicas diversas como, em períodos pré-operatórios ou até mesmo em exames de rotina (*check-ups*) (ALVARENGA et al., 2010). Em aproximadamente 50% dos casos, os pacientes são assintomáticos, enquanto que as principais queixas apresentadas nos casos sintomáticos são fadiga, cansaço, sudorese e emagrecimento (HAMERSCHLAK, 2010; SOUZA et al., 2013).

Uma expressiva quantidade de casos de LMC evolui para uma forma mais agressiva, que apresenta sintomas clínicos mais pronunciados e que responde mal aos tratamentos efetuados na fase crônica da doença. A terminologia usada para esta fase da doença inclui fase acelerada, fase aguda ou uma expressão mais dramática, a crise blástica (OLIVEIRA, 2003).

A crise blástica é a maior causa de morte em paciente com LMC e, definida de modo simplificado, representa a conversão da LMC para um quadro similar ao da Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Esta expressão se refere a qualquer alteração no curso da LMC que seja indicativa de uma mudança para uma doença de maior malignidade, visto que cerca de 80% das mortes relacionadas a LMC são atribuídas à crise blástica (HAMERSCHLAK, 2010).

Dentro deste contexto, este estudo visa aprofundar os mecanismos de instalação da crise blástica na LMC, as características laboratoriais e clínicas desta fase e o impacto dela no prognóstico de pacientes com LMC.

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a crise blástica na LMC com ênfase no prognóstico, nas características laboratoriais e clínicas da doença.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Pesquisar as causas e características clínicas e laboratoriais da crise blástica na LMC.

Descrever as principais anormalidades citogenéticas relacionadas à crise blástica na LMC.



### **3 MÉTODOS**

Através de levantamento bibliográfico, mediante consulta as bases de dados Medline Pubmed (U.S. National Library of Medicine National of Healthy, USA), SciELO Brazil (Scientific Eletronic Library Online) e BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) foi realizada uma pesquisa de publicações sobre a Leucemia Mielóide Crônica sem preferência de ano de publicação, porém com prioridade para autores e trabalhos de grande impacto científico. Além disto, foi realizada consulta a livros de Hematologia Clínica.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA CRISE BLÁSTICA NA LMC

Além do hemograma como exame fundamental de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com LMC, exames bioquímicos podem auxiliar e são necessários ao diagnóstico inicial e ao acompanhamento durante a evolução da doença, como os marcadores renais ureia e creatinina, função hepática como TGO, TGP e LDH, ácido úrico, amilase, triglicerídeos, colesterol, exames sorológicos como HIV 1 e 2, HTLV, Hepatites B e C e sífilis, estes juntamente com análise citogenética que representa uma importante ferramenta para o diagnóstico e monitoramento dos pacientes, a citogenética tem como objetivo fazer o estudo das alterações cromossômicas nas células transformadas a partir da punção de medula óssea (INCA, 2003).

#### 4.1.1 ASPECTOS CLÍNICOS

O momento do início da crise blástica em relação a duração da doença é bastante diverso, sendo considerado um fenômeno aleatório entre o segundo e o sexto ano da doença. O surgimento da crise blástica pode ser insidioso e os eventos que precedem a evidência morfológica de um aumento na imaturidade celular são muito variáveis. Por exemplo, febre surgindo sem explicação quando a LMC parece estar sob controle, pode ser um indício de surgimento de uma crise blástica. Outros sintomas associados a esta fase são: dor óssea, fraqueza, perda de peso, artralgias, infartos esplênicos, febre, sudorese (BAIN, 2003).

#### 4.1.2 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ADICIONAIS NA CRISE BLÁSTICA

Com o surgimento da crise blástica, frequentemente surgem outras anormalidades cromossômicas, além da do cromossomo *Philadelphia* (Ph) (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002). Dentre as anormalidades citogenéticas, destacam a duplicação do próprio cromossomo Ph, a trissomia 8 e o isocromossomo 17p. A evolução de uma fase crônica para uma fase blástica pressupõe uma instabilidade genética adicional, como a trissomia do cromossomo 8, isocromossoma 17q, cromossoma Ph adicional e trissomia do cromossomo 19. Em 80% dos pacientes em fase blástica são encontradas as referidas aberrações genéticas (ALVES, 2014). Também têm sido detectadas alterações cromossômicas tais como translocações, deleções e inversões envolvendo principalmente o cromossomo 17, além de poliploidias, aneuploidias, e a superexpressão de proteínas de outros oncogenes como CMYC e BCL-2 (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002).

A presença do cromossomo Ph clássico com alterações adicionais representa mais de 5% dos casos e, a depender da alteração, tanto pode significar evolução clonal quanto a detecção de evolução clonal apresenta correspondência clínica com progressão da doença para fase acelerada ou crise blástica e se caracteriza pelo aparecimento de alterações cromossômicas adicionais ao cromossomo Ph, mais freqüentemente representadas por: trissomia 8, aquisição de um segundo cromossomo Ph (duplo Ph) e isocromossomo do braço longo do 17, entre outras (ALVES, 2014).

Outras mudanças moleculares são observadas nas células de pacientes que passaram a fase de transformação da LMC, dentre elas a ativação da via do gene N-RAS, o rearranjo do gene p53, hipermetilação do gene calcitonina e a metilação do gene ABL 1 (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002).

Na crise blástica mielóide, aproximadamente 25% dos casos tem a mutação p53 (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002). As mutações do gene p53 são consideradas as alterações genéticas mais freqüentes nos tumores malignos humanos, ocorrendo em cerca de 60% das neoplasias. Nas neoplasias hematológicas malignas, mutações do gene p53 são observadas com menor freqüência que em outras neoplasias, predominando em doenças com o curso clínico desfavorável (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002). Nessas

doenças, tem sido observada em muitos casos a associação entre a mutação do gene p53 e a superexpressão da proteína p53 no núcleo das células. Em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC), mutações do gene p53 são observadas com frequência elevada na fase de transformação para a crise blástica, em 5% dos casos apresentam o gene p53 mutado. Isto sugere a possibilidade de a mutação surgir como evento secundário ao longo da evolução da doença (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002). Essas mutações são observadas com maior frequência em pacientes que desenvolveram crise blástica mielóide quando comparados com indivíduos portadores de LMC em crise blástica linfóide (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002). A frequência de mutação do gene p53 é baixa em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) em comparação com indivíduos portadores de leucemia mielóide aguda (LMA) representando, respectivamente, 3% e 15%. Esse percentual aumenta nas recaídas, e em pacientes resistentes ao tratamento (CAVALCANTI-JÚNIOR, KLUMB; MAIA, 2002).

A presença do isocromossomo i (17q) é a ocorrência mais comum (20% das crises blásticas), causando perda do gene p53 (gene supressor de tumores). É possível que outros genes possam estar envolvidos neste mecanismo. A trissomia do cromossomo 8 também é descrita, relacionando-se à superexpressão do gene CMYC duplicidade do Ph ocorre em mais de 30% das crises blásticas, e perda do cromossomo 9, ocorre em 5 a 10% dos casos (ALVES, 2014; HAMERSCHLAK, 2008).

A evolução clonal pode estar presente em 7% dos casos de LMC ao diagnóstico, embora o mais frequente seja a ocorrência em fase mais tardia, no decorrer da progressão da doença e detectável pelo cariótipo meses antes de outras manifestações clínicas ou hematológicas. A evolução clonal pode ser observada em 42% dos casos em fase acelerada e em 80% dos pacientes em crise blástica (CHAUFFAILLE, 2008). O Quadro 1 traz um resumo das principais alterações citogenéticas na crise blástica.

QUADRO 1 - ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS MAIS COMUNS NA CRISE BLÁSTICA.

<b>Alteração</b>	<b>%</b>	<b>Prognóstico</b>
Cromossomo Ph adicional (9,22)	31 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evolução para crise blástica</li> <li>▪ Mau prognóstico</li> </ul>
P53	5%	Estas Anormalidades citogenéticas adicionais podem ocorrer meses antes da crise blástica.
Trissomia 8	34%	
Isocromossomo 17q	21%	
Trissomia do 19	13%	
Trissomia 17	20%	
Trissomia 21	7%	
Deleção cromossomo 9	-	

Fonte: Adaptado de (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008)

#### 4.1.3 PERFIL LABORATORIAL DA CRISE BLÁSTICA

A crise blástica é caracterizada pela perda de maturação e diferenciação granulocítica e substituição dessas células por células sem maturação, no caso, os blastos (OLIVEIRA, 2003). A transformação blástica pode comprometer as linhagens mielóide e linfóide. A crise mielóide corresponde à cerca de 70% dos casos e não apresenta boa resposta à esquemas quimioterápicos (CHAUFFAILLE, 2008).

A transformação linfóide (20% a 30% dos casos), raramente bifenotípica, pode surgir subitamente, sendo mais frequente a transformação blástica de células B precursoras. Na transformação mielóide pode ocorrer em múltiplas linhagens ou predominar em uma linhagem mieloblástica, eosinofílica, basofílica, monocítica, megacarioblástica, eritroblástica (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

A crise blástica é diagnosticada primordialmente pela presença de mais de 20% de blastos, segundo a OMS (ARBER et al., 2016) e mais de 30% de blastos, segundo a European LeukemiaNet (ELN), no sangue periférico (BACCARANI et al., 2013). Apresentam também grandes aglomerados de blastos na biópsia de medula óssea e presença de infiltrados blásticos extramedulares, como o cloroma.

Quando não tratada, a LMC evolui com rapidez, de uma fase crônica para a fase acelerada, em outros casos se observam resistências ao tratamento de escolha, ambas situações culminam na evolução da doença para a crise blástica (VIANNA; ALMEIDA, 2006).

O quadro laboratorial da crise blástica é característico, porém existem controvérsias ainda a serem esclarecidas, como por exemplo em relação à contagem de blastos. Alguns estudos segundo MDACC – M.D. Anderson Câncer

Center consideram a crise blástica na LMC quando o número de blastos é superior a 30% ou quando a soma de promielócitos e blastos for maior 30% no sangue periférico. Por outro lado, a classificação da OMS determina que se considere uma crise blástica a presença de blastos superior a 20% (ARBER et al., 2016). O Quadro 2 ilustra as características laboratoriais quanto a identificação de uma crise blástica na LMC.

QUADRO 2 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DA CRISE BLASTICA NA LMC DE ACORDO COM CRITÉRIOS DA MDACC, IBMTR E OMS.

	<b>MDACC</b>	<b>IBMTR</b>	<b>OMS</b>
BLASTOS (%)	≥ 15	≥ 10	10 – 19
BLASTOS + PROMIELOCITOS (%)	≥ 30	≥ 20	NA
BASÓFILOS (%)	≥20	≥ 20	≥ 20
PLAQUETAS (mm <sup>3</sup> )	> 100.000	Aumento ou diminuição persistente independente do tratamento	<100.000 ou > 1.000.000
LEUCÓCITOS (mm <sup>3</sup> )	NA	Difícil controle	NA
ANEMIA	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
ESPLENOMEGALIA	NA	Em aumento	NA
CITOGENÉTICA	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal
OUTROS	NA	Sarcoma granulocítico, fibrose	Proliferação de megacariócitos, fibrose

NOTA: MDACC – M.D. Anderson Câncer Center/ IBMTR – International Blood an Marrow Transplantation/ OMS – Organização Mundial da Saúde/ NA – Não se aplica

## 5 CONCLUSÃO

A crise blástica é a maior causa de morte em pacientes com LMC e prever seu aparecimento pode ser de grande importância para um bom prognóstico e tratamento da doença. Através da revisão bibliográfica realizada no presente trabalho, as principais alterações citogenéticas adicionais à translocação 9:22 (cromossomo *Philadelphia*) puderam ser identificadas e correlacionadas a crise blástica, foram a duplicação do Ph, mutação do gene P53, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia do 19, trissomia 17 e trissomia 21.

De uma forma geral, sugere-se que as alterações genéticas devam ser acompanhadas após o diagnóstico da LMC, para que se possa prever a possibilidade da transformação blástica na doença. Assim, fica claro a importância da citogenética como uma ferramenta fundamental no diagnóstico e no estabelecimento de fatores prognósticos da LMC.

## REFERÊNCIAS

ALVARENGA, T. F. et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 116-122, 2010.

ALVES, M. R. N. **Leucemia mielóide crônica: Desafios no tratamento da fase blástica. A propósito de um caso clínico.** - Mestrado Integrado em Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2014.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. blood-2016-03-643544, 2016.

BACCARANI, M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 872-84, 2013.

BAIN, B. J. **Diagnóstico em Leucemias** Rio de Janeiro: Revinter, 2003. ISBN 9788573096764

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 11, p. 3-7, 2008.

CAVALCANTI-JÚNIOR, G. B.; KLUMB, C. E.; MAIA, R. C. P53 E As Hemopatias Malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 419-27, 2002.

CHAUFFAILLE, M. D. L. L. F. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosino quinase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. Supl. 1, p. 13-19, 2008.

FUNKE, V. M. et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 55 41, p. 71-90, 2010.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de pediatria**, v. 84, p. S52-S57, 2008.

HAMERSCHLAK, N. **Manual de Hematologia - Programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea** Manole, 2010. ISBN 9788520425848.

INCA. Leucemia mielóide crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 1, p. 5-8, 2003.

OLIVEIRA, M. R. A. D. **Hematologia Básica : fisiopatologia e estudo laboratorial.** 3. São Paulo: Luana, 2003. ISBN 9788560889013.

SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y.; ALVES, H. B. **Hematologia Laboratorial.** Rio de Janeiro: Revinter, 2009. ISBN 8537202223.



SOUZA, C. A. et al. Leucemia mieloide crônica Chronic myeloid leukemia. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 9, n. 3, p. 220-232, 2013.

VIANNA, J. C. C.; ALMEIDA, E. C. P. D. Chronic Myeloid Leukemia : Treatments Employed in the Differents Stages of the Illness. **Saúde & Ambiente em Revista**, v. 1, n. 2, p. 60-69, 2006.